

Sebastião Donato Silva Júnior

Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre o conteúdo de Ang I, Ang II e Ang (1-7) em diferentes segmentos arteriais de ratos WKY e SHR

Dissertação apresentada ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Prof^a Dr^a Lisete Compagno Michelini

São Paulo
2011

RESUMO

SILVA JÚNIOR, S. D. **Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a expressão de Ang I, Ang II e Ang (1-7) em diferentes segmentos arteriais de ratos SHR e WKY.** 2011. 96 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

O desequilíbrio entre os eixos biologicamente ativos do Sistema Renina Angiotensina (SRA), o eixo vasoconstritor ECA - Ang II - receptor AT_1 e o eixo vasodilatador ECA2 - Ang (1-7) - receptor Mas, favorecendo a ação vasoconstritora, está intimamente relacionado ao desenvolvimento/manutenção da hipertensão arterial. Sabendo-se que o treinamento aeróbio de baixa intensidade (T) tem potencialidade para reduzir a atividade do SRA favorecendo a queda da pressão arterial, avaliamos neste estudo os efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e a expressão do SRA vascular em ratos normotensos (WKY) e hipertensos espontâneos (SHR). WKY e SHR foram submetidos a T em esteira (50-60% da capacidade máxima de exercício, 1h/dia, 5 dias/semana) ou mantidos sedentários por 12 semanas. Pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) basais foram aferidas nas semanas zero (S_0), um (T_1), dois (T_2), quatro (T_4), oito (T_8) e doze (T_{12} e S_{12}), após o que os animais foram profundamente anestesiados para remoção das artérias aorta, carótida, femoral e renal. Angiotensinas foram extraídas dos tecidos vasculares e quantificadas pela cromatografia líquida de alta performance. No início dos protocolos SHR vs. WKY apresentaram elevada PAM (177 ± 2 vs. 123 ± 1 mmHg) e FC (379 ± 12 vs. 320 ± 8 b/min). O conteúdo de Ang II também foi superior em SHR vs. WKY nas artérias renais ($46,33 \pm 2,48$ vs. $36,35 \pm 2,64$ nmol/g), femorais ($0,21 \pm 0,03$ vs. $0,08 \pm 0,01$ nmol/g) e carótidas ($0,38 \pm 0,04$ vs. $0,14 \pm 0,02$ nmol/g) e semelhante na aorta torácica ($0,06 \pm 0,01$ vs. $0,05 \pm 0,01$ nmol/g). Por outro lado o conteúdo de Ang (1-7) nos SHR foi inferior nas renais ($11,73 \pm 1,40$ vs. $28,64 \pm 2,38$ nmol/g), superior nas femorais ($0,21 \pm 0,11$ vs. $0,11 \pm 0,02$ nmol/g) e carótidas ($0,13 \pm 0,02$ vs. $0,09 \pm 0,00$ nmol/g) e semelhante na aorta ($1,07 \pm 0,35$ vs. $1,36 \pm 0,19$ nmol/g). O T determinou em ambos os grupos aumento similar do ganho do desempenho em esteira e promoveu já em T_1 redução da Ang II nas artérias renais (-53% e -22%) e aorta (-50% e -60%) de SHR e WKY, nas femorais (-38%) e carótidas (-61%) de SHR. T também determinou em SHR e WKY redução da Ang (1-7) nas artérias renais (-42% e 40%), carótidas (-62% e -33%) e aorta (-75% e -86%) e nas femorais dos SHR (-38%). O conteúdo mínimo de Ang II e Ang (1-7) nos diferentes segmentos vasculares de SHR e WKY foi alcançado entre T_8 e T_{12} . Interessante notar que o T aumentou parcialmente a razão Ang II/ Ang (1-7) na renal e femoral de WKY, na carótida de SHR e na aorta de ambos os grupos; não determinou alteração da razão na carótida de WKY e femoral de SHR, determinando redução da razão Ang II/Ang (1-7) apenas nas renais dos SHR. SHR e WKY mantidos sedentários apresentaram ligeira redução ou manutenção do conteúdo de Ang II e Ang (1-7) vascular. Redução da PAM (-9 ± 2 mmHg) foi observada apenas nos SHR a partir de T_8 ; por outro lado SHR e WKY apresentaram bradicardia de repouso (-57 ± 10 e -32 ± 6 b/min, a partir de T_2 e T_8 , respectivamente). Em linhas gerais o treinamento promoveu imediata e progressiva redução da Ang II e Ang (1-7), mantendo nos diferentes segmentos vasculares o balanço entre seus efeitos, mas favorecendo a redução da elevada proporção Ang II/Ang (1-7) nas artérias renais dos SHR, o que sugere a importância deste território na determinação dos níveis basais de PA. O fato da redução da hiperatividade do

SRA anteceder a queda da PAM nos SHR e a redução FC basal em ambos os grupos, indica uma possível relação causa-efeito entre conteúdo de angiotensinas e nível de PA.

Palavras-chave: Sistema Renina Angiotensina Vascular. Hipertensão Arterial. Treinamento Aeróbio

ABSTRACT

SILVA JÚNIOR, S. D. **Sequential effects of aerobic training on the expression of Ang I, Ang II and Ang (1-7) in different arterial segments of SHR and WKY.** 2011. 96 p. Masters thesis (Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

The imbalance between the two biologically active axes of the Renin Angiotensin System (RAS), the vasoconstrictor axis ECA-Ang II-AT1 receptor and the vasodilator axis ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor, favoring the vasoconstrictor effect, is closely related to the development / maintenance of hypertension. Knowing that low intensity aerobic training (T) is effective to reduce RAS hyperactivity and to cause pressure fall, we evaluated in the present study the sequential effects of aerobic T on arterial pressure (AP), heart rate (HR) and vascular angiotensin content in normotensive (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). WKY and SHR were submitted to treadmill T (50-60% of maximum exercise capacity, 1 h/day, 5 days/week) or sedentary protocol for 12 weeks. Resting AP and HR were measured at weeks zero (S₀), one (T₁), two (T₂), four (T₄), eight (T₈) and 12 (T₁₂ and S₁₂). Rats were then deeply anesthetized for harvesting of thoracic aorta, carotid, femoral and renal arteries. Angiotensins were extracted from vascular tissues and measured by high performance liquid chromatography. At the beginning of protocols SHR vs. WKY showed elevated MAP (177±2 vs. 123±1 mmHg) and HR (379±12 vs. 320±8 b/min). Ang II content was higher in the renal (46.33±2.48 vs. 36.35±2.64 nmol/g), femoral (0.21±0.03 vs. 0.08±0.01 nmol/g) and carotid arteries (0.38±0.04 vs. 0.14±0.02 nmol/g) of SHR vs. WKY and similar in the thoracic aorta (0.06±0.01 vs. 0.05±0.01 nmol/g). On the other hand Ang (1-7) content in SHR was lower in renal (11.73±1.40 vs. 28.64±2.38 nmol/g), higher in femoral (0.21±0.11 vs. 0.11±0.02 nmol/g) and carotid arteries (0.13±0.02 vs. 0.09±0.00 nmol/g) and similar in the aorta (1.07±0.35 vs. 1.36±0.19 nmol/g). T determined in both groups similar performance gain on treadmill and caused at T₁ reduction of Ang II levels in the renal artery (-53% and -22%) and aorta (-50% and -60%) of SHR and WKY, in the femoral (-38%) and carotid (-61%) arteries of SHR. T also determined in SHR and WKY reductions of Ang (1-7) in the renal (-42% and 40%), carotid (-62% and -33%) arteries and aorta (-75% to -86%), and in the femoral artery of SHR (-38%). The minimum content of Ang II and Ang (1-7) in the different vascular segments of SHR and WKY was reached between T₈ and T₁₂. It is important to note that T partially augmented the Ang II/Ang (1-7) ratio in the renal and femoral of WKY, in the carotid of SHR and in the aorta of both groups; it did not change the ratio in the carotid of WKY and femoral of SHR, but reduced Ang II/Ang (1-7) ratio only in the renal artery of SHR. Sedentary SHR and WKY exhibited a slight reduction or maintenance of vascular of Ang II and Ang (1-7) content. MAP fall (-9±2 mmHg) was only observed in SHR at T₈-T₁₂; on the other hand SHR and WKY exhibited resting bradycardia (-57±10 and -32±6 b/min, starting at T₂ and T₈, respectively). In general, training caused prompt and progressive reduction of vascular Ang II and Ang (1-7) content, maintaining their balance in the different vasculatures, but favoring the reduction of Ang II/Ang (1-7) ratio in the renal arteries of SHR, which highlights the importance of this territory in setting basal pressure levels. The reduction of RAS hyperactivity preceding MAP fall in the SHR and HR reduction in both groups, suggests a possible cause-effect between angiotensins content and pressure levels.

Key words: Vascular Renin Angiotensin System. Hypertension. Aerobic Training

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A manutenção da pressão arterial (PA) em níveis adequados e relativamente constantes durante toda a vida de um indivíduo é de fundamental importância para garantir adequada perfusão sanguínea aos diferentes tecidos do organismo nas mais variadas condições que vão desde o repouso até o exercício extremo (COWLEY JR, 1992; MONTEIRO e SOBRAL, 2004; PERSSON, 1996).

A PA é resultante da combinação instantânea entre capacitância venosa (CV), débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) e qualquer alteração em um e/ou outro desses componentes, interfere nos níveis pressóricos. Nas últimas décadas inúmeras linhas de pesquisas têm buscado um melhor entendimento dos diversos mecanismos que estão envolvidos no controle da PA. Os mecanismos propostos para controle da PA são didaticamente classificados em mecanismos de controle a curto e médio prazo que são ainda classificados em locais, neurais e hormonais. Completando temos também os mecanismos envolvidos no controle a longo prazo da PA como os mecanismo de feedback rim/fluidos corporais, além de fatores estruturais como a neoformação e ou rarefação de vasos (MICHELINI, 2008).

Dentre os mecanismos hormonais de controle da PA, o Sistema Renina Angiotensina (SRA) é de extrema importância, exercendo seus efeitos principalmente através da atuação da angiotensina II (Ang II) e angiotensina (1-7) (Ang (1-7)) (CROWLEY et al., 2006). Em razão de algumas características apresentadas pelo SRA podemos considerá-lo também como um importante mecanismo de controle local da PA (DZAU, 1989; LEE et al., 1993).

1.1 Sistema Renina Angiotensina

O SRA corresponde a um complexo sistema hormonal e tecidual, que desempenha papel importante na manutenção da homeostasia hidroeletrolítica do organismo e no controle da PA. Originalmente, o SRA foi descrito como um sistema hormonal circulante. O principal componente biologicamente ativo do SRA é a Ang II. A formação de Ang II e de outros componentes bioativos do sistema, como a Ang

(1-7) envolve uma série de reações enzimáticas a partir do precursor comum o angiotensinogênio (Aogen) (CROWLEY et al., 2006; DZAU et al., 1988).

O Aogen, uma alfa 2 globulina é produzido pelo fígado, e liberado para a circulação, onde é encontrado em altas concentrações. O Aogen humano é formado por uma sequência de 452 aminoácidos. Diferentes hormônios, incluindo os glicocorticóides, hormônio tireoidiano e a própria Ang II estimulam a síntese de Aogen (BEM-ARI e GARRISON, 1988). Ao ser lançado na circulação, o Aogen sofre ação da renina, uma enzima proteolítica de origem renal, produzida através de uma série de reações enzimáticas nas células justaglomerulares. O produto translacional formado a partir do RNAm é a pré-pró-renina, um composto formado por uma sequência de 406 aminoácidos. No interior do retículo endoplasmático rugoso a sequência pré de 23 aminoácidos é clivada, dando origem a pró-renina. Em seguida nos grânulos secretórios do complexo de Golgi a pró-renina resultante é convertida em renina através da clivagem do pró-segmento N-terminal de 43 aminoácidos (PEART, 1991).

Após sintetizada, a renina é armazenada em grânulos secretórios do aparelho justaglomerular de onde é liberada para a circulação. Três principais estímulos são responsáveis pela liberação de renina: hipoperfusão da arteríola renal aferente, estimulação simpática e redução da carga filtrada de sódio que alcança as células da mácula densa. Uma vez liberada na circulação a renina promove a clivagem do segmento N-terminal do Aogen. Essa interação entre renina e Aogen resulta na formação da Ang I, um decapeptídeo formado pela seguinte sequência de aminoácidos: (Asp1-Arg2-Val3-Tyr4-Ile5-His6-Pro7-Phe8-His9-Leu10) (JAMES e SIELECKI, 1985).

A próxima etapa enzimática desta cascata é catalisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A ECA promove a remoção do dipeptídeo (His9-Leu10), dando origem a Ang II, um octapeptídeo formado pela seguinte sequência de aminoácidos (Asp1-Arg2-Val3-Tyr4-Ile5-His6-Pro7-Phe8) (SKEGGS et al., 1956; TUNER e HOOPER, 2002). Após formada, a Ang II pode se ligar aos receptores AT₁ ou AT₂, os quais determinam suas ações (TURNER, 2003).

Além da Ang II, outros peptídeos como a angiotensina III (Ang III), angiotensina IV (Ang IV) e Ang (1-7) são gerados por outras vias enzimáticas do SRA (FERRARIO et al., 1998). De particular interesse, destacamos a Ang (1-7), em razão de suas ações opostas às da Ang II.

A Ang (1-7) é um heptapeptídeo (Asp1-Arg2-Val3-Tyr4-Ile5-His6-Pro7), que pode ser formado por pelo menos três diferentes vias enzimáticas: 1. pela ação das endopeptidases teciduais prolil-endopeptidase (PEP) e endopeptidase neutra (NEP), a Ang I é transformada diretamente em Ang (1-7); 2. uma outra via envolve a participação da ECA 2, um homólogo da ECA recentemente descrita (DONOGHUE et al., 2000), que é responsável pela conversão da Ang I em Ang (1-9), a qual é posteriormente convertida em Ang (1-7) por ação da ECA ou da NEP; 3. a Ang-(1-7) pode também ser formada diretamente a partir da Ang II, por ação da ECA 2 ou das prolilendopeptidases (PEP) ou prolilcarboxipeptidase (PCP) (FERRARIO et al., 1998). A Ang (1-7) tem suas ações biológicas mediadas pelo receptor Mas (SANTOS et al., 2003).

Os receptores AT_1 e AT_2 foram clonados e farmacologicamente caracterizados no início no anos 90 (KAMBAYASHI et al., 1993; MUKOYAMA et al., 1993; MURPHY et al., 1991; SASAKI et al., 1991). Os receptores AT_1 são os principais responsáveis pelas ações da Ang II, sendo encontrados em diversos órgãos e altamente expressos durante toda a vida. Estes apresentam 7 domínios transmembranas e são acoplados a proteínas G. Por outro lado os receptores AT_2 são abundantemente expressos apenas em tecidos fetal, sendo sua expressão muito baixa em tecidos adultos. A identificação dos receptores Mas como receptores para Ang (1-7) foi descrito recentemente em 2003 (SANTOS et al., 2003). Similar aos receptores AT_1 e AT_2 , o receptor Mas é uma proteína com 7 domínios transmembranas acoplada ao sistema de proteínas G.

Pelo exposto observa-se que o SRA apresenta grande complexidade no processo de formação de seus principais componentes bioativos. Na Figura 1 estão representados esquematicamente as principais vias enzimáticas do SRA, contribuindo assim para um melhor entendimento do texto acima.

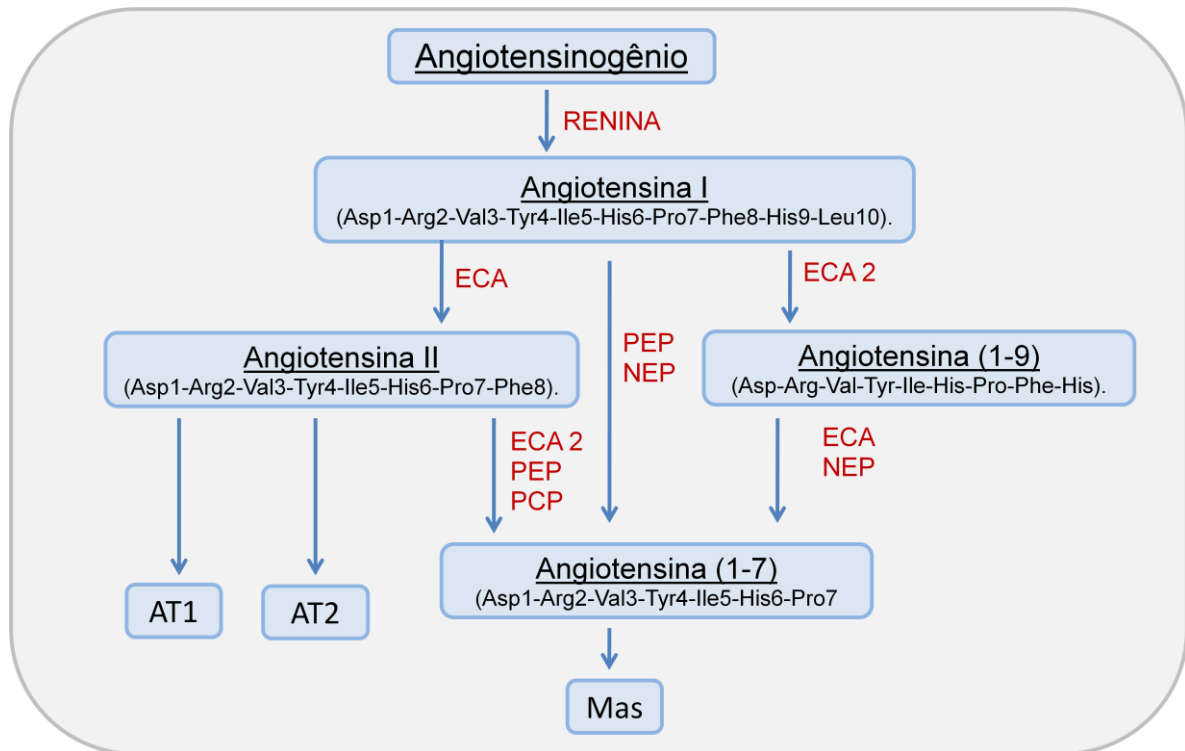


Figura 1: Ilustração simplificada da cascata proteolítica de formação e de degradação dos principais peptídeos angiotensinérgicos biologicamente ativos. ECA – enzima conversora de angiotensina; ECA - 2 enzima conversora de angiotensina 2; PEP – prolilendopeptidases; NEP- endopeptidase neutra; PCP – prolilcarboxipeptidase; AT₁ e AT₂ – receptores para angiotensina II; Mas – receptores para angiotensina (1-7).

1.2 Sistema Renina Angiotensina Local

Em adição ao clássico SRA circulante, o desenvolvimento de métodos bioquímicos aliados a técnicas modernas de biologia celular e molecular evidenciou a existência de SRA completo e operacional em diferentes tecidos locais como os vasos sanguíneos, o coração, os rins e o cérebro (BADER, 2010; FERRARIO et al., 1997; FERRARIO, 2006).

Em relação ao território vascular, estudos de diferentes autores têm indicado a presença de todos os componentes do SRA, com exceção da renina. A expressão do RNAm para Aogen bem como sua expressão protéica foi detectada no músculo liso vascular e no endotélio (MULLER et al., 1995; NAFTILAN et al., 1991, 1994). A ECA, enzima de grande importância na formação de Ang II encontra-se presente em altas concentrações na adventícia, bem como em cultura de células musculares lisas e endoteliais (DZAU, 1989; EKKER; TRONIK; ROUGEON, 1989; NAFTILAN, 1994). Em relação a produção local de renina os estudos são ainda controversos; fato

conhecido é a presença de receptores pró-renina nas células musculares lisas, as quais intermedeiam a captação de renina a partir da circulação. A presença destes componentes do SRA permite a produção local de Ang II, a qual liga-se preferencialmente a receptores AT₁ (HILGERS et al., 1989; MULLER et al., 1995). A união Ang II/ AT₁ desencadeia vários eventos como o aumento da concentração intracelular de Ca²⁺, responsável pela contração do músculo liso vascular, promovendo assim um aumento do tônus vascular e da pressão arterial (ALLEN; ZHUO; MENDELSON, 2000); além disso observa-se também a produção de espécies reativas de oxigênio que estão envolvidas nos processos de inflamação e hipertrofia vascular (PARAVICINI e TOUYZ, 2008). A presença de Ang (1-7) também já foi demonstrada no leito vascular, a qual agindo via receptores Mas facilita a função endotelial e reduz a PA por aumentar os níveis de NO e diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio (ALENINA et al., 2008; RABELO et al., 2008; SAMPAIO et al., 2007; XU et al., 2008). O processo de formação de Ang (1-7) diretamente a partir da Ang II por ação da ECA 2, tem como importante consequência a degradação da Ang II, de forma que além dos efeitos diretos da Ang (1-7) em potencializar a vasodilatação, também promove indiretamente redução da concentração de Ang II (RENTZCH et al., 2011)

O coração é outro órgão no qual a capacidade de produzir Ang II é conhecida há mais de 20 anos (DZAU et al., 1987; LINDPAINTNER, 1988). Em relação ao Aogen sua expressão foi demonstrada em todas as partes do coração, em cultura de miócitos e em fibroblastos cardíacos (CAMPBELL e HABENER, 1986). A produção local de renina, assim como em outros tecidos, também é bastante questionada (DZAU et al., 1987; ENDO-MOCHIZUKI et al., 1995; PAUL et al., 1988). Acredita-se que a renina encontrada no coração seja de origem sistêmica, captada pelos receptores pró-renina. A produção de ECA foi demonstrada em fibroblastos cardíacos e também em células endoteliais das coronárias (KATWA et al., 1995). É também produzida no coração uma segunda enzima, a quimase, que possui a capacidade de transformar Ang I em Ang II (URATA; STROBEL; GANTEN, 1994). Similar a outros tecidos a ação da Ang II no coração é também mediada por receptores AT₁, constituindo o eixo ECA – Ang II – receptor AT₁. Componentes do eixo ECA 2 - Ang (1-7) - receptor Mas são também encontrados no coração. Dentre as ações da Ang (1-7) no coração, destacam-se o controle da função contrátil além

da proteção contra a hipertrofia cardíaca (SANTOS et al., 2006; YAMAMOTO et al., 2006)

A circulação cerebral apresenta a barreira hematoencefálica, a qual atua evitando o acesso ao sistema nervoso central de substâncias químicas presentes no sangue. A barreira hematoencefálica é impermeável a todos os componentes do SRA presentes na circulação sistêmica; não obstante todos os componentes do SRA são encontrados no cérebro (BADER, 2010), com exceção da renina cuja produção local ainda permanece a controversa. Diversas são as evidências que suportam a existência de um SRA cerebral operante, o qual está envolvido na modulação da homeostase cardiovascular por influenciar a atividade do sistema nervoso autônomo, o eixo hipotálamo-pituitária, e a sensibilidade barorreflexa (AGUILERA e KISS, 1996; AVERILL e DIZ, 2000; DIBONA, 1999; FINK, 1997). Foi demonstrado que o angiotensinogênio, o precursor inicial de toda a casacata do SRA pode ter origem em células astrogliais (CAMPBELL et al., 1984; SERNIA e MOWCHANUK, 1983) e que grandes quantidades deste precursor são encontradas no fluido cerebrospinal (SCHELLING et al., 1980). Apesar da geração local de renina ser controversa (BADER e GANTEN, 2002), duas outras enzimas produzidas no cérebro, a catepsina (KLICKSTEIN; KAEMPFER; WINTROUB, 1982) e a tonina (LOMEZ et al., 2002) são capazes de clivar o angiotensinogênio em Ang I. A conversão de Ang I a Ang II é realizada pela ECA, a qual está presente em todo o cérebro (ALLEN, 2000; ZHUO et al., 1998). Uma vez formada a Ang II atua via receptores AT_1 e AT_2 que são expressos abundantemente no sistema nervoso central (ZHUO et al., 1998). Além destes componentes clássicos do SRA, a ECA2 (XIA e LAZARTIGUES, 2008), o receptor Mas (METZGER et al., 1995) e a Ang (1-7) (SANTOS et al., 2000) também são encontrados no cérebro. Este eixo do SRA propicia aumento da sensibilidade barorreflexa e diminuição do tônus simpático.

O rim é o principal local de produção de renina, a enzima limitante da casacata do SRA (BADER e GANTEN, 2000). A renina é secretada a partir das células justaglomerulares para o interstício renal e para a circulação. RNAm para renina foi também encontrado em células do túbulo proximal (MOE et al., 1993). Identificou-se a produção de angiotensinogênio nas células do túbulo proximal (DARBY e SÈRNIA, 1995; GOMEZ et al., 1988; INGELFINGER et al., 1990) e a ECA, necessária a clivagem da Ang I em Ang II, está presente em células endoteliais da vasculatura renal e na membrana basolateral do túbulo proximal

(SCHULZ et al., 1988). Receptores AT_1 e AT_2 também encontram-se amplamente distribuídos por todo o rim, podendo ser encontrados nas membranas tubulares luminal e basolateral, células mesangiais, fibroblastos e células musculares lisas dos vasos renais (ALLEN; ZHUO; MENDELSON, 2000; MIYATA et al., 1999). Nos rins também observamos a presença de todos os componentes eixo ECA 2 - Ang (1-7) - receptores Mas. A ação deste eixo na manutenção da homeostasia renal é de grande importância uma vez que camundongos knockouts para receptor Mas exibem hiperfiltração e microalbuminúria (PINHEIRO et al., 2009) e camundongos knockouts para ACE 2 desenvolvem glomerulosclerose e albuminúria já com ano de idade e acelerada nefropatia no diabetes (OUDIT et al., 2006; TIKELLIS et al., 2008; WONG et al., 2007). Outro importante papel da ECA II, já citado anteriormente é a redução local de Ang II paralelo ao aumento da Ang (1-7), cujas ações favorecem a mudança na hemodinâmica renal (REN; GARVIN; CARRETERO, 2002).

1.3 Sistema Renina Angiotensina no Controle da Pressão Arterial

Dentre os mecanismos hormonais de controle da PA o SRA é de extrema importância, exercendo seus efeitos principalmente através da Ang II e da Ang (1-7). Os estudos demonstram que a Ang II promove respostas vasoconstritoras, proliferativas e tróficas. Por outro lado as respostas evocadas pela Ang (1-7) parecem antagonizar os efeitos da Ang II, uma vez que suas ações estão relacionadas à vasodilatação e a efeitos antiproliferativos e antitróficos (MACHADO; SANTOS; ANDRADE, 2000). Estas considerações acerca das ações antagônicas de Ang II vs Ang (1-7) levaram à proposição de que o SRA atua através de 2 eixos: o eixo ECA – Ang II – receptor AT_1 e o eixo ECA 2 – Ang (1-7) – receptor Mas (IWAI e HORIUCHI, 2009). A ocorrência de um desequilíbrio entre Ang II/Ang(1-7), levando ao predomínio do eixo ECA – Ang II – AT_1 e/ou à redução do eixo ECA 2 – Ang (1-7) – Mas, está intimamente relacionada ao aparecimento e progressão das doenças cardiovasculares bem como à aceleração do processo de lesão de órgãos-alvo (SAMPAIO; PINHEIRO; SANTOS, 2009). Sendo assim, uma perfeita sincronia entre esses dois eixos é de fundamental importância para um adequado balanço entre Ang II/Ang (1-7), de forma a garantir a manutenção da PA dentro dos valores basais, além de evitar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

As ações da Ang II apresentam característica multifásica, uma vez que, elas podem ocorrer imediatamente após a ligação ao receptor, minutos, horas ou até mesmo dias após essa ligação (TOUYZ e SCHIFFRIN, 2000). Uma vez ligada ao seu receptor, a Ang II pode ativar diferentes vias intracelulares que resultam em diferentes respostas. Uma das principais ações vasculares da Ang II é a vasoconstrição arterial. Este é um dos mecanismos de rápida duração mais bem estudados e ocorre da seguinte maneira: a ligação da Ang II com o receptor AT₁ leva à ativação da proteína G; esta por sua vez promove a ativação da fosfolipase-C, a qual cliva o fosfolípido de membrana, fosfatidilinositol, dando origem ao IP₃ e ao DAG. O IP₃ atua sobre receptores de IP₃ localizados no retículo endoplasmático promovendo a ativação de canais de Ca²⁺ de modo a permitir um aumento na concentração intracelular de Ca²⁺, essencial para a contração do músculo liso vascular. O DAG por sua vez ativa a PKC, a qual promove ativação da bomba de Na⁺-H⁺, também contribuindo para o aumento do Ca²⁺ livre (TOUYZ e SCHIFFRIN, 2000).

As crescentes evidências de que a Ang (1-7) apresenta ações opostas a Ang II, despertaram um grande interesse nos pesquisadores em melhor entender as funções desse peptídeo. Os estudos têm demonstrado que a Ang (1-7) promove natriurese, diurese, vasodilatação e inibição da angiogênese e crescimento celular. Sugere-se, portanto, que a Ang (1-7) é um importante peptídeo com propriedades anti-hipertensivas. (GIRONACCI et al., 2004). Importante papel vasodepressor da Ang (1-7) foi demonstrado em diferentes tipos de modelos experimentais de hipertensão e também em humanos hipertensos. Através de mensuração direta da PA, foi observado em ratos SHR que a infusão de Ang (1-7) através de minibombas osmóticas por um período de duas semanas provocou uma diminuição nos níveis da PA sistólica quando comparado a controles normotensos Wistar Kyoto e Sprague-Dawley (BENTER et al., 1995).

Dados na literatura sugerem ainda que essa capacidade vasodilatadora é promovida pela interação entre Ang (1-7) e bradicinina e/ou receptores para bradicinina, apesar de alguns estudos demonstrarem falta de correlação entre eles (GORELIK; CARBINI; SCICLI, 1998; WIDDOP; SAMPEY; JARROT, 1999). Nesta linha de raciocínio foi demonstrado em anéis pré-contraídos de artérias coronárias de porco que a adição de Ang (1-7) sozinha foi incapaz de promover vasodilatação. Por outro lado a adição de bradicinina promoveu um relaxamento transiente, mesmo

com a permanência da bradicinina no banho. Nova adição de bradicinina ao banho, não promoveu resposta vasodilatadora, mas a adição subsequente de Ang (1-7) mais uma vez induziu vasodilatação, que foi bloqueada por antagonista do receptor B2 da bradicinina. Esta sequência de experimentos demonstra uma efetiva interação entre Ang (1-7) e bradicinina (GORELIK; CARBINI; SCICLI, 1998).

Quando infundida, tanto em normotensos como em hipertensos, a bradicinina é capaz de promover uma diminuição na PA dose-dependente em ambos os grupos. No entanto a infusão de Ang (1-7) durante 2 horas não foi capaz de potencializar o efeito da bradicinina no sentido provocar uma maior queda da PA (WIDDOP; SAMPEY; JARROTT, 1999). Apesar da falta de interação entre Ang (1-7) e bradicinina neste estudo, foi demonstrado que 7 dias de infusão contínua de Ang (1-7) foi capaz de promover uma queda gradativa nos valores basais de PA (WIDDOP; SAMPEY; JARROTT, 1999).

1.4 Sistema Renina Angiotensina e o Desenvolvimento da Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial, uma síndrome crônica multicausal e multifatorial, é caracterizada pela elevação da PA para valores acima de 140/90 mmHg, considerados como os índices superiores de normalidade da PA sistólica e diastólica respectivamente (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). No quadro 1, estão representados valores de PA sistólica e PA diastólica seguida da classificação, de acordo com a Sociedade Brasileira De Cardiologia (2010).

Quadro 1: Classificação diagnóstica da Hipertensão Arterial.

Classificação da Hipertensão Arterial	
Nível da Pressão Arterial	Classificação
< 120 sistólica e < 80 diastólica	Ideal
< 130 sistólica e < 85 diastólica	Normal
130~139 sistólica ou 86~89 diastólica	Normal-alta
140~159 sistólica ou 90~99 diastólica	Hipertensão Estágio 1
160~179 sistólica ou 100~109 diastólica	Hipertensão Estágio 2
> 110 diastólica ou > 180 sistólica	Hipertensão Estágio 3
Diastólica normal com sistólica > 140	Hipertensão Sistólica Isolada

Fonte: Sociedade Brasileira De Cardiologia Arterial (2010).

Apenas uma pequena porcentagem de hipertensos desenvolvem hipertensão de etiologia conhecida (a chamada hipertensão secundária); para a grande maioria dos hipertensos (entre 90-95%) não existe uma etiologia conhecida, sendo a hipertensão classificada como primária ou essencial (CARRETERO e OPARIL, 2000; HARRAP et al., 1988; WILLIAMS et al., 1994).

A hipertensão arterial é um dos problemas de saúde pública de maior prevalência na população mundial, atingindo um em cada cinco indivíduos com idade superior a 18 anos como verificado por estudos epidemiológicos mundiais (CHOBANIAN et al., 2003). No Brasil, lamentavelmente, a situação não é diferente. Estudos de base populacional realizados em algumas cidades brasileiras mostram uma prevalência de hipertensão variando entre 22% a 44% (FREITAS et al., 2001; GUS et al., 2004; MATOS e LADEIA, 2003). Ainda de acordo com Sociedade Brasileira De Cardiologia (2010), a hipertensão atinge aproximadamente 20% dos adultos e 50% dos indivíduos idosos.

A elevação da PA pode ocasionar ao longo do tempo lesões em vasos e órgãos alvos, muitas vezes assintomáticos, mas que, representam fatores de risco independentes, lineares e contínuos para doença cardiovascular. Dentre as várias doenças associadas à hipertensão decorrentes de lesões em órgãos alvos podemos citar: a arteriosclerose, a doença coronariana crônica, o infarto agudo do miocárdio, a doença arterial periférica, o acidente vascular cerebral, a insuficiência renal, etc. Diferentes "trials" internacionais, assim como dados do Ministério da Saúde no Brasil

tem indicado serem as doenças cardiovasculares a causa de morte mais frequente da população (LOUTZENHISER; BIDANI; CHILTON, 2002; MANCIA e GRASSI, 1998; MUNTNER, ROCCELLA; WHELTON, 2002). Cerca de 40% das mortes dos pacientes hipertensos ocorrem por acidente vascular cerebral e cerca de 25% por doença arterial coronária (CHOBANIAN et al., 2003).

Os SRA plasmático e tecidual desempenham papéis fundamentais na regulação cardiovascular, protegendo o organismo contra quedas da PA e redução da volemia; no entanto, pequenos desajustes para mais de sua atividade podem conduzir à instalação da hipertensão arterial. Têm-se atribuído papel relevante à hiperatividade do SRA na fisiopatologia da hipertensão arterial, bem como em outras patologias cardiovasculares (RIBEIRO e FLORÊNCIO, 2000).

O envolvimento do SRA na gênese e manutenção da hipertensão pode ocorrer por diferentes mecanismos. Trabalhos anteriores de nosso laboratório utilizando o modelo de hipertensão por coarctação subdiafragmática da aorta demonstraram que a elevação da PA foi acompanhada de ativação da Ang II plasmática e tecidual, com intensa depressão do controle reflexo da frequência cardíaca (MICHELINI; OLIVEIRA; SANTOS, 1992; SANTOS et al., 1995). Esta depressão estava também acompanhada por déficit do controle reflexo do simpático periférico (BEZERRA et al., 2001), causado por prejuízo da sinalização aferente pelos barorreceptores, aumento da variabilidade e redução do ganho do nervo depressor aórtico (SANTOS et al., 1998) e prejuízo da integração central ao nível do núcleo do trato solitário (NTS), causando diminuição da sensibilidade baroreflexa (MICHELINI e BONAGAMBA, 1990). Em conjunto estes efeitos determinavam intensa hipertonía simpática à periferia e predomínio simpático sobre a atividade vagal do coração (BEZERRA et al., 2001). Experimentos do nosso laboratório puderam ainda demonstrar que todos estes efeitos observados nos hipertensos eram mediados pela maior disponibilidade de Ang II plasmática e tecidual (e não pela elevação da PA *per se*) porque foram completamente revertidos quando a hipertensão por coarctação se desenvolveu em presença de bloqueio crônico dos receptores AT₁ com o losartan (BEZERRA et al., 2001; SANTOS et al., 1995, 1998)

Além disto, estudos do nosso laboratório confirmaram também que as alterações cardiovasculares observados na hipertensão por coarctação encontravam-se correlacionados com o aumento da expressão de RNAm de Aogen e do receptor AT_{1a} em áreas bulbares e suprabulbares de controle cardiovascular

(SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004) uma vez que tanto os efeitos funcionais quanto o aumento da expressão de RNAm do AT₁ induzidos pela hipertensão foram completamente bloqueados pelo tratamento crônico com losartan (BEZERRA et al., 2001; SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004; SANTOS et al., 1995, 1998). Outra observação importante do laboratório foi a de que a expressão de RNAm para o Aogen cerebral foi significativamente reduzida pelo tratamento crônico com losartan, resultando em hipoatividade de todo o SRA cerebral (SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004).

1.5 Utilização do Exercício Físico no Tratamento da Hipertensão Arterial.

Uma vez estabelecida, a hipertensão arterial não tem cura, o que determina que o tratamento anti-hipertensivo deve ser uma prática contínua. A redução da PA de indivíduos hipertensos incide na diminuição da morbidade e mortalidade e na melhora substancial da qualidade de vida. O tratamento da hipertensão inclui diversas terapias farmacológicas como o uso de diuréticos, vasodilatadores, atenuadores do sistema simpático, bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores do SRA, como os inibidores da própria renina e da ECA, além de bloqueadores dos receptores de Ang II (CHOBANIAN et al., 2003). Observações mais recentes têm indicado que além das medidas farmacológicas, o tratamento da hipertensão deve incluir modificações no estilo de vida, dentre as quais podemos destacar a restrição da ingestão de sal e álcool, a perda de peso corporal, e principalmente a realização de atividade física regular (CLÉROUX; FEIDMAN; PETREILA, 1999; CHOBANIAN et al., 2003; PESCATELLO et al., 2004).

Dentre as medidas não farmacológicas para o controle da PA, profissionais da saúde vêm cada vez mais recomendando a prática regular de exercício físico como uma importante conduta no tratamento da hipertensão. Evidências clínicas e experimentais e consensos da literatura têm consistentemente demonstrado a potencialidade do exercício físico aeróbio regular em reduzir os níveis pressóricos (CHOBANIAN et al., 2003; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2002). Em recente revisão, Cassonato e Polito (2008) levantaram 53 artigos, os quais em sua maioria demonstravam que uma única sessão de exercício aeróbio com duração de 15 a 60 minutos e intensidade em torno de 60% do VO₂ de pico foi capaz de promover redução da PA.

A busca por uma melhor compreensão dos efeitos do exercício físico sobre os níveis de PA vem sendo realizada há várias décadas. Reduções na PA de repouso foram constatadas em sujeitos hipertensos submetidos a treinamento aeróbico durante o período de 6 meses (SEALS e REILING, 1991). Levantamentos epidemiológicos realizados no final da década de 1980 e início década 1990 demonstraram a existência de uma relação inversa entre os níveis de atividade física com a incidência e o grau da hipertensão. Neste sentido, Paffenbarger (1988), ao acompanhar por 6 a 10 anos alunos de Harvard constatou que indivíduos sedentários tinham um risco 35% maior de desenvolver hipertensão quando comparados aos sujeitos que praticavam algum tipo de atividade esportiva. Corroborando estas observações, Blair et al. (1991), demonstraram que indivíduos de baixa aptidão física apresentavam risco relativo de 1,5 maior para incidência de hipertensão, quando comparados a sujeitos com maior aptidão. Em meta análise realizada por Whelton (2002), ficou bem evidenciada a capacidade do exercício físico em promover ajustes benéficos no controle da PA.

No entanto, a magnitude da redução da PA parece ser dependente da intensidade do exercício. Demonstrou-se que o treinamento de baixa intensidade (50 a 60% VO_2 máx) tem grande eficiência em reduzir os níveis de PA, enquanto os exercícios de alta intensidade (>85% VO_2 máx) não se mostram eficientes em promover redução significativa dos níveis pressóricos (GAVA et al., 1995; PESCATELLO et al., 2004; VÉRAS-SILVA et al., 1997).

Trabalhos experimentais e clínicos utilizando o treinamento aeróbio de baixa intensidade têm demonstrado a eficiência desta terapêutica não farmacológica em não só reduzir os níveis tensionais, mas também em reverter/minorar muitos dos déficits cardiovasculares induzidos pela hipertensão (AMARAL et al., 2000, 2001; CHOBANIAN et al., 2003; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003; PESCATELLO et al., 2004; VÉRAS-SILVA et al., 1997).

Embora não sejam conhecidos todos os mecanismos que modulam os efeitos benéficos do treinamento físico em indivíduos hipertensos submetidos a programas de treinamento aeróbio, muitos grupos de pesquisa passaram a estudar os mecanismos envolvidos na resposta adaptativa decorrente do exercício. Neste sentido, a redução da PA em hipertensos tem sido atribuída a: 1) redução de frequência e débito cardíacos (TIPTON et al., 1999; VERAS-SILVA et al., 1997); 2) normalização da resistência muscular esquelética, a qual contribui para a redução

da resistência periférica total (AMARAL et al., 2000, 2001; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003); 3) redução do tônus simpático vascular e da resistência à insulina (MEREDITH et al., 1990; MIKINES et al., 1989; NEGRÃO et al., 1993; PETERSEN et al., 1980); 4) correção do desequilíbrio entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio, com predomínio dos primeiros (VANHOUTTE, 1996); 5) o aumento da capacidade física da circulação de territórios exercitados, por angiogênese capilar e/ou neoformação de vênulas (AMARAL et al., 2000, 2001 ; COIMBRA et al., 2008; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003).

É bastante provável que a redução dos níveis pressóricos subsequente ao treinamento físico seja também devida à redução da atividade do SRA plasmático e tecidual dos hipertensos. Nesta linha de raciocínio nosso laboratório demonstrou (FÉLIX e MICHELINI, 2007) que o treinamento aeróbio de baixa intensidade determinava redução significativa da expressão do RNAm de Aogen em áreas de controle cardiovascular (NTS e área postrema), indicando importante redução da hiperatividade do SRA cerebral após treinamento. Interessantemente observou-se que este efeito foi em tudo similar ao observado na expressão do Aogen cerebral de hipertensos tratados com losartan (SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004) sugerindo que o treinamento aeróbio (FÉLIX e MICHELINI, 2007) e o tratamento farmacológico (SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004) foram igualmente eficazes em reduzir a expressão e conseqüentemente a atividade do SRA cerebral, contribuindo desta forma para a queda da PA observada. Klett et al. (2004) também relataram queda de PA associada à redução do Aogen plasmático de SHR após bloqueio do SRA.

Além de nosso laboratório, outros grupos de pesquisa também tem se empenhando em melhor entender a relação entre SRA e exercício físico. Neste sentido, Gomes-Filho et al. (2008) demonstraram em SHR que o treinamento de natação induziu a um seletivo e substancial incremento nos níveis de Ang (1-7), o qual estava associado com aumento no RNAm e expressão protéica de receptores Mas no ventrículo esquerdo. Foi também demonstrado em coelhos com insuficiência cardíaca induzida por aumento mantido da FC (marcapasso), que o treinamento físico foi capaz de corrigir o desequilíbrio entre ECA e ECA2 promovido pela insuficiência cardíaca (KAR; GAO; ZUCKER, 2010).

Pelo exposto depreende-se que o treinamento aeróbio de baixa intensidade é bastante efetivo em reverter/minorar vários dos mecanismos condicionantes da

hipertensão e dentre eles a hiperatividade do SRA. É portanto nossa hipótese de trabalho que o treinamento aeróbio possa alterar a expressão/atividade do SRA tecidual. No entanto com exceção de nosso trabalho relativo aos efeitos do treinamento aeróbio de baixa intensidade sobre redução da atividade do SRA cerebral (FÉLIX e MICHELINI, 2007) e de alguns poucos outros disponíveis na literatura (GOMES-FILHO et al., 2008; KAR; GAO; ZUCKER, 2010), os possíveis efeitos benéficos do treinamento sobre o SRA tecidual em órgãos importantes para o controle cardiovascular como as artérias, os rins e o coração ainda necessitam de maiores esclarecimentos.

2 CONCLUSÕES

Em síntese nossos resultados confirmam a hiperatividade do SRA em SHR, mostrando adicionalmente sua participação relativa nos diferentes vasos (maior nas renais, moderada nas carótidas e bastante reduzida nas femorais e torácicas).

Nossos resultados demonstraram também a potencialidade do treinamento aeróbio de baixa intensidade em reduzir simultaneamente a concentração vascular de Ang II e Ang (1-7), os principais mediadores da atividade do SRA, mantendo o balanço adequado entre o eixo vasoconstritor, trófico e proliferativo e o eixo vasodilatador, antitrófico e antiproliferativo deste sistema nas carótidas, femorais e aorta torácica. Nas artérias renais dos SHR, o treinamento também reduziu ambos os eixos, mas foi proporcionalmente mais intenso na redução do eixo ECA – Ang II – receptor AT₁.

Ao reduzir precocemente a atividade do SRA vascular, o treinamento aeróbio foi eficaz em se contrapor os efeitos deletérios orquestrados pela hiperatividade do SRA, contribuindo para a queda parcial da pressão arterial nos SHR treinados.

REFERÊNCIAS¹

- AGUILERA, G.; KISS, A. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and vasopressin secretion. Role of angiotensin II. **Adv. Exp. Med. Biol.** v., 396, p. 105–112, 1996.
- ALENINA, N.; XU, P.; RENTZSCH, B.; BADER, M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin- (1–7). **Exp. Physiol.**, v. 93, p. 528–537, 2008.
- ALLEN, A. M.; ZHUO, J.; MENDELSON, F. A. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. **Am. J. Hypertens.**, v. 13, p. S31–S38, 2000.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T., MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 18, n. 11, p. 1563-1572, 2000.
- AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 2011. In press.
- AMARAL, S. L.; SILVEIRA, N. P.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 19, n. 5, p. 931-940, 2001.
- AVERILL, D. B.; DIZ, D. I. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. **Brain. Res. Bull.**, v. 51, p. 119–128, 2000.
- BADER, M. Tissue rennin-angiotensin-systems: Targets for pharmacological therapy. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** v. 50, p. 439–465, 2010.
- BADER, M.; GANTEN, D. Editorial: It's renin in the brain. **Circ. Res.**, v. 90, p. 8–10, 2002
- BADER, M.; GANTEN, D. Regulation of renin: new evidence from cultured cells and genetically modified mice. **J. Mol. Med.**, v. 78, p. 130–139, 2000.
- BEN-ARI, E. T.; GARRISON, J. C. Regulation of angiotensinogen mRNA accumulation in rat hepatocytes. **Am. J. P – Endocrinol. Metab.**, v. 255, n. 1, p. E70-E79, 1988.
- BENTER, I. F.; FERRARIO, C. M.; MORRIS, M.; DIZ, D. I. Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 269. n. 1, p. H313-H319, 1995.
- BEZERRA, S. M. M. S.; SANTOS, C. M.; MOREIRA, E. D.; KRIEGER, E. M.; MICHELINI, L. C. Chronic AT1 receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. **Hypertension**, v. 38, p. 569-575, 2001.

¹ De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BOYETT, M. R. 'And the beat goes on.' The cardiac conduction system: the wiring system of the heart. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 10, p. 1035–1049, 2009.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method of quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem.**, v. 72, n. 7, p. 248-254, 1976.

BUUS, N. H.; SIMONSEN, U.; PILEGAARD, H. K.; MULVANY, M. J. Intracellular smooth muscle [Ca²⁺] in acetylcholine and nitric oxide-mediated relaxation of human small arteries. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 27, p. 243-247, 2006.

CAMPBELL, D. J.; BOUHNİK, J.; MENARD, J.; CORVOL, P. Identity of angiotensinogen precursors in rat brain and liver. **Nature**, v. 308, p. 206–208, 1984.

CAMPBELL, D. J.; HABENER, J. F. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. **J. Clin. Invest.**, v. 78, p. 31–39, 1986

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. Essential hypertension - part II: treatment. **Circulation**, v. 101, p. 446-453, 2000.

CASSONATO, J.; POLITO, M. D. Post exercise hypotension: A systematic review. **Rev. Bras. Med. Esp.**, v. 15, n. 2, p. 151–157, 2008.

CAVANAGH, E. M.; FERDER, L. F.; FERDER, M. D.; STELLA, I. Y.; TOBLLI, J. E.; INSERRA, F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol. **Am. J. Hypertens.**, v. 23, n. 12, p. 1318–1325, 2010.

CERONI, A.; CHAAR, L. J.; BOMBEIN, R. L.; MICHELINI, L. C. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 6, p. 630 – 640, 2009.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO JÚNIOR, J. L.; JONES, D.W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JÚNIOR, J. T.; ROCCELLA, E. J. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CLAUSEN, J. P. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. **Physiol Rev.**, v. 57, p. 779-815, 1977.

CLEROUX, J.; FEIDMAN, R. D.; PETREILA, R. J. Life style modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v. 160, p. S21-28, 1999.

COIMBRA, R.; SANCHEZ, L. S.; POTENZA, J. M.; ROSSONI, L. V.; AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C. Is gender crucial for adjustment induced by exercise training in

female spontaneously hypertensive rats? **Hypertension**, v. 52, n. 3, p. 514–521, 2008.

CORNELISSEN, V. A.; GOETSCHALCKX, K.; VERHEYDEN, B.; AUBERT, A. E.; ARNOUT, J.; PERSU, A.; RADEMAKERS, F.; FAGARD, R. H. Effect of endurance training on blood pressure regulation, biomarkers and the heart in subjects at a higher age. **Scand. J. Med. Sci. Sports.**, v. 10, p. 1-9, 2010.

COWLEY Jr, A. W. Long-term control of arterial blood pressure. **Physiological Reviews**, v. 72, n. 1, p. 231-300, 1992.

CROWLEY, S. D.; GURLEY, S. B.; HERRERA, M. J.; RUIZ, P.; GRIFFITHS, R.; KUMAR, A.P., KIM, H. S.; SMITHIES, O.; LE, T.H.; COFFMAN, T.M. Angiotensin _ causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.103, n. 47, p.17985–17990, 2006.

DARBY, I. A.; SERNIA, C. In situ hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. **Cell Tissue Res.**, v. 281, p. 197–206, 1995.

DIBONA, G. F. Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II: role of type 1 angiotensin II receptors. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, n. 11, p. S90-S94, 1999.

DONOGHUE, M.; HSIEH, F.; BARONAS, E.; GODBOUT, K.; GOSSELIN, M.; STAGLIANO, N.; DONOVAN, M.; WOOLF, B.; ROBISON, K.; JEYASEELAN, R.; BREITBART, R. E.; ACTON, S. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme – Related to Angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87, p. E1-E9, 2000.

DZAU, V. J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: Evidence, possibilities and hypotheses. **J. Hypertens.**, v. 7, p. 933–936. 1989.

DZAU, V. J.; BURT, D. W.; PRATT, R. E. Molecular biology of the renin-angiotensin system. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 255, p. F563-F573, 1988.

DZAU, V. J.; ELLISON, K. E.; BRODY, T.; INGELFINGER, J.; PRATT, R. E. A comparative study of the distributions of renin and angiotensinogen messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. **Endocrinology**, v. 120, p. 2334-2338, 1987.

DZAU, V.J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. **Am. J. Cardiol.**, v. 59, p. 59A–65A, 1987.

EKKER, M.; TRONIK, D.; ROUGEON, F. Extra-renal transcription of the renin genes in multiple tissues of mice and rats. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 86, p. 5155–5158, 1989.

ENDO-MOCHIZUKI, Y.; MOCHIZUKI, N.; SAWA, H.; TAKADA, A.; OKAMOTO, H. Expression of renin and angiotensin-converting enzyme in human hearts. **Heart Vessels**, v. 10, p. 285–293, 1995.

FÉLÉTOU, M.; VERBEUREN, T. J.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors. **Br. J. Pharmacol.**, v. 156, n. 4, p. 563-574, 2009.

FÉLIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v. 50, n. 5, p. 780-785, 2007.

FERRARIO, C. M. ACE 2: more Ang (1-7) or less Ang II? **Curr. Op. in Nephrol. and Hyperten.**, v. 20, p. 1–6, 2011.

FERRARIO, C. M. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. **Hypertension**, v. 47, p. 515–521, 2006.

FERRARIO, C. M.; CHAPPELL, M. C.; DEAN, R. H.; IYER, S. N. Novel peptides regulate blood pressure endothelial function, and natriuresis. **Hypertension**, v. 9, p. 1716-1722, 1998.

FERRARIO, C. M.; CHAPPELL, M. C.; TALLANT, E. A.; BROSNIHAN, K. B.; DIZ, D. I. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). **Hypertension**, v. 30, p. 535–554, 1997.

FERREIRA, J. C. B.; BACURAU, A. V.; EVANGELISTA, F. S.; COELHO, M. A.; OLIVEIRA, E. M.; CASARINI, D. E.; KRIEGER, J. E.; BRUM, P. C. The role of local and systemic renin angiotensin system activation in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 294, n. 1, p. R26-R32, 2008.

FINK, G. D. Long-term sympatho-excitatory effect of angiotensin II: a mechanism of spontaneous and renovascular hypertension. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 24, p. 91–95, 1997.

FREITAS, O. C.; CARVALHO, F. R.; NEVES, J. M.; VELUDO, P. K.; SILVA PARREIRA, R.; GONÇALVES, R. M.; DE LIMA, S. A.; BESTETTI, R. B. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of São Paulo, Brazil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 77, p. 9-21, 2001.

FURCHGOTT, R. F.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. **FASEB J.**, v. 3, n. 9, p 2007-2018, 1989.

GAVA, N. S.; VERAS-SILVA, A. S.; NEGRAO, C. E.; KRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 26, p. 1129-1133, 1995.

GIRONACCI, M. M.; VALERA, M. S.; YUJNOVSKY, I.; PEÑA, C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats. **Hypertension**, v. 44, p. 783-787, 2004.

GOMES-FILHO, A.; FERREIRA, A. J.; SANTOS, S. H. S; NEVES, S. R.; SILVA CAMARGOS, E. R.; BECKER, L. K.; BELCHIOR, H. A.; DIAS-PEIXOTO, M. F.; PINHEIRO, S. V.; SANTOS, R. A. Selective increase of Angiotensin-(1-7) and its receptor in spontaneously hypertensive rat hearts subjected to physical training. **Exp. Physiol.**, v. 93, n. 5, p. 589–598, 2008.

GOMEZ, R. A.; LYNCH, K. R.; CHEVALIER, R. L.; EVERETT, A. D.; JOHNS, D. W. Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition. **Am. J. Physiol.**, v. 254, p. 900–906, 1988.

GORELIK, G.; CARBINI, L. A.; SCICLI, A. G. Angiotensin 1-7 induces bradykinin-mediated relaxation in porcine coronary artery. **The J. Pharmacol. and Exp. Ther.**, v. 286, n. 1, p. 403-410, 1998.

GUS, I.; HARZHEIM, E.; ZASLAVSKY, C.; MEDINA, C.; GUS, M.; Prevalence, awareness and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol.**, v. 83, p. 429-433, 2004.

HARRAP, S. B.; CLARK, S. A.; FRASER, R.; TOWRIE, A.; BROWN, A. J.; LEVER, A. F. Effects of sodium intake and aldosterone on the renal pressure-natriuresis. **Am. J. Physiol.**, v. 254, n. 5, p. F697-F703, 1988.

HIGA, K. T.; MORI, E.; VIANA, F. F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Barorreflex control de heart rate by oxytocin in the solitarii vagal complex. American Journal of Physiology – **Reg. Int. and Comp. Physiol.**, v. 282, p. R537-R545, 2002.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; FELIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. **Exp. Physiol.**, v. 94, p. 1103-1113, 2009

HILGERS K. F.; KUCZERA, M.; WILHELM, M.J.; WIECEK, A.; RITZ, E. Angiotensin formation in the isolated rat hindlimb. **J. Hypertens.**, v. 7, p. 789–98, 1989.

IGASE, M.; STRAWN, W. B.; GALLAGHER, P. E.; GEARY, R. L.; FERRARIO, C. M. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1–7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 289, n. 3, p. H1013-1019, 2005.

INGELFINGER, J. R.; ZUO, W. M.; FON, E. A.; ELLISON, K. E.; DZAU, V. J. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. **J. Clin. Invest.**, v. 85, p. 417–423, 1990.

IWAI, M.; HORIUCHI, M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. **Hypertens. Res.**, v. 32, n. 7, p. 533-536, 2009.

JAMES, M. N.; SIELECKI A. R. Stereochemical analysis of peptide bond hydrolysis catalyzed by the aspartic proteinase penicillopepsin. **Biochemistry**, v. 24, p. 3701-3713, 1985.

KAMBAYASHI, Y.; BARDHAN, S.; TAKAHASHI, K.; TSUZUKI, S.; INUI, H.; HAMAKUBO, T.; INAGAMI, T. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 24543-24546, 1993.

KAR, S.; GAO, L.; ZUCKER, I. H. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. **J. Appl. Physiol.**, v. 108, p. 923-932, 2010.

KATWA, L. C.; RATAJSKA, A.; CLEUTJENS, J. P.; SUN, Y.; ZHOU, G. Angiotensin converting enzyme and kininase-II-like activities in cultured valvular interstitial cells of the rat heart. **Cardiovasc. Res.**, v. 29, p. 57-64, 1995.

KLETT, C. P.; ANDERSON, D.; SHOLOOK, M.; GRANGER, J. P. Antisense oligodeoxynucleotides directed against a novel angiotensinogen mRNA-stabilizing protein reduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 287, n. 3, p. R619-R626, 2004.

KLICKSTEIN, L. B.; KAEMPFER, C. E.; WINTROUB, B. U. The granulocyte-angiotensin system. Angiotensin I-converting activity of cathepsin. **J. Biol. Chem.**, v. 257, p. 15042-15046, 1982.

KOBORI, H.; NANGAKU, L. M.; NAVAR, G.; NISHIYAMA, A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. **Pharmacol. Review.**, v. 59, n. 3, p. 251-287, 2007.

KULIKOV, A.; AGUERRE, S.; BERTON, O.; RAMOS, A.; MORMEDE, P.; CHAOULOFF, F. Central serotonergic systems in the spontaneously hypertensive and Lewis rat strains that differ in the elevated plus-maze test of anxiety. **The J. Pharmacol. and Exp. Ther.**, v. 281, p. 775-784, 1997.

LEE, M. A.; BOHM, M.; PAUL, M.; GANTEN, D. Tissue Renin-Angiotensin Systems: Their Role in Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 87, p. IV7-IV13, 1993.

LINDPAINTNER, K.; JIN, M.; WILHELM, M. J.; SUZUKI, F.; LINZ, W.; SCHOELKENS, B. A.; GANTEN, D. Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role. **Circulation**, v. 77, p. 18-23, 1988.

LOMEZ, E. S. L.; ARAUJO, R. C.; BADER, M.; PESQUERO, J. B.; PESQUERO, J. L.; Expression and activity of tonin and kallikrein in the brain of transgenic rat line expressing human tissue kallikrein. **Hypertension**, v. 39, p. 229-232, 2002.

LOUTZENHISER, R.; BIDANI, A.; CHILTON, L. Renal myogenic response kinetic attributes and physiological role. **Circ. Res.**, v. 90, p. 1316-1324, 2002.

MACHADO, R. D.; SANTO, S. R. A.; ANDRADE, S. P. Opposing actions of angiotensins on angiogenesis. **Life Sci.**, v. 66, p. 67-76, 2000.

MANCIA, G.; GRASSI, G. Antihypertensive treatment: past, present and future. **J. Hypertens.**, v. 16, n. 1, p. S1-7, 1998.

MATOS, A. C.; LADEIA, A. M. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, p. 297-302, 2003.

MELO, R. M.; MARTINHO JR, E.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: Wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, p. 851-857, 2003.

MEREDITH, I. T.; JENNINGS, G. L.; ESTER, M. D.; DEWAR, E. M.; BRUCE, A. M.; FAZIO, V. A. Time course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. **J. Hypertens.**, v.8, p. 859-866, 1990.

METZGER, R.; BADER, M.; LUDWIG, T.; BERBERICH, C.; BUNNEMANN, B.; GANTEN, D. Expression of the mouse and rat mas proto-oncogene in the brain and peripheral tissues. **FEBS Lett.**, v. 357, p. 27-32, 1995.

MICHELINI, L. C. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. **Clin. and exp. Pharmacol. and Physiol.**, v. 34, n. 4, p. 369 – 376, 2007.

MICHELINI, L. C. Fisiologia Cardiovascular. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3. ed. São Paulo, Brasil, Guanabara Koogan S.A, p. 375-604, 2008.

MICHELINI, L. C.; BONAGAMBA, L. G. H. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. **Hypertension**, v. 15, p. 45-50, 1990.

MICHELINI, L. C.; OLIVEIRA, M.; SANTOS, M. Baroreceptor reflex control of heart rate during development of coarctation hypertension. **Hypertension**, v. 19, p. 1159-1163, 1992.

MICHELINI, L. C.; STERN, J. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 9, p. 947-960, 2009.

MIKINES, K. J.; SONNE, B.; FARRELL, P. A.; TRONIER, B.; GALBO, H. Effect of training on the dose-response relationship for insulin action in men. **J. Appl. Physiol.**, v. 66, n. 2, p. 695-703, 1989.

MIYATA, N.; PARK, F.; LI, X.F.; COWLEY JR, A.W. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the rat kidney. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.** v. 277, p. F437-F446, 1999.

MOE, O. W.; UJIIE, K.; STAR, R. A.; MILLER, R. T.; WIDELL, J. Renin expression in renal proximal tubule. **J. Clin. Invest.**, v. 91; p. 774-779, 1993.

MONTEIRO, M. F.; SOBRAL FILHO, D. C. Exercício físico e o controle da pressão arterial. **Rev. Bras. Med. Esp.**, v.10, p. 513-516, 2004.

MUKOYAMA, M.; NAKAJIMA, M.; HORIUCHI, M.; SASAMURA, H.; PRATT, R. E.; DZAU, V. J. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. **J. Biol. Chem.**, v. 25, p. 24539-24542, 1993.

MULLER, D. N.; HILGERS, K. F.; BOHLENDER, J.; LIPPOLDT, A; WAGNER, J.; FISCHLI, W.; GANTEN, D.; MANN, J. F. E.; LUFT, F. C. Effects of human renin in the vasculature of rats transgenic for human angiotensinogen. **Hypertension**, v. 26, p. 272–278, 1995.

MULVANY, M. J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. **Metabolism**, v. 47, p. 20-23, 1998.

MULVANY, M. J. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. **News Physiol. Sci.**, v. 17, p. 105-109, 2002

MULVANY, M. J.; BAUMBACH, G. L.; AALKJAER, C.; HEAGERTY, A. M.; KORSGARR, D.; SCHIFFRIN, E. L. Vascular remodeling. **Hypertension**, v. 28, p. 505-506, 1996.

MUNTNER, P.; ROCCELLA, H. E. J.; WHELTON, P. K. The impact of JNC-VI guidelines on treatments recommendations in the US population. **Hypertension**, v. 30, p. 897-902, 2002.

MURPHY, T. J.; WAYNE, A. R.; GRIENGLING, K. K.; MARSCHALL, S. R.; BERNSTEIN, K. E. Isolation of a c-DNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. **Nature**, v. 351, p. 233-236, 1991.

NAFTILAN, A. J. Role of tissue rennin-angiotensin system in vascular remodeling and smooth muscle cell growth. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 3, p. 218-227, 1994.

NAFTILAN, A. J.; ZHO, W. M.; INGELFINGER, J.; RYAN, T. J.; PRATT, R. E.; DZAU, V. J. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. **J. Clin. Invest.**, v. 87, p. 1300-1311, 1991.

NAVAR, L. G.; PRIETO M.C.; SATOU, R.; KOBORI, H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. **Current. Opin. inPharmacol.** v. 11, p. 1-7, 2011.

NEGRÃO, C. E.; FRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; FREIRE, P. M.; KRIEGER, E. M. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. **Am. J. Physiol.**, v. 265, n. 2, p. 365-370, 1993.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; DENADAI, M. L. D. R.; KRIEGER, E. M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Braz. J. Med. and Biol Res.**, v. 25, p. 1045-52, 1992.

NUSSBERGER, J. Angiotensin II Suppression in Humans by the Orally Active Renin Inhibitor Aliskiren (SPP100): Comparison With Enalapril. **Hypertension**, v. 39, p. 1-8, 2002.

LOUDIT, G. Y.; HERZENBERG, A. M.; KASSIRI, Z.; WONG, D.; REICH, H. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. **Am. J. Pathol.**, v. 168, p. 1808–1820, 2006.

PAFFENBARGER, R. S. Contributions of epidemiology to exercise science and cardiovascular health. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v. 20, n. 5, p. 426–438, 1988.

PARAVICINI, T. M.; TOUYZ, R. M. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. **Diabetes Care**, v. 31, p. S170–S180, 2008

PAUL, M.; WAGNER, D.; METZGER, R.; GANTEN, D.; LANG, R. E. Quantification of renin mRNA in various mouse tissues by a novel solution hybridization assay. **J. Hypertens.**, v. 6, p. 247–252, 1988.

PEART W. S. Evolution of renin. **Hypertension**, v. 18, p. 100-108, 1991.

PEREIRA, M. G.; FERREIRA, J. C. B.; BUENO, C. R.; MATTOS, K. C.; ROSA, K. T.; IRIGOYEN, M. C.; OLIVEIRA, E. M.; KRIEGER, J. E.; BRUM, P. C. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. **Eur. J. App. Physiol.**, v. 105, p. 843-850, 2009.

PERSSON, P. B. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. **Physiological Reviews**, v. 76, p. 193-244, 1996

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUAHR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. Exercise and Hypertension. **Med. Sci. Sports. Ex.**, v. 35, p. 533-553, 2004.

PETERSEN, O.; BECK-NIELSEN, H.; HEDING, I. Increased Insuline receptors after exercise in patients with insuline dependents Diabetes Mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 302, p. 886-892, 1980.

PINHEIRO, S. V. B.; FERREIRA, A. J.; KITTEN, G. T.; DA SILVEIRA, K. D.; SILVA, D. A. Genetic deletion of the angiotensin(1–7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. **Kidney Int.**, v. 75, p. 1184–1193, 2009.

PÚZSEROVÁ, A.; KOPINCOVÁ, J.; BERNÁTOVÁ, I. Endothelial dysfunction in the experimental model of primary hypertension. **Cesk. Fysiol.** v. 59, n. 1, p. 4-14, 2010.

RABELO, L. A.; XU, P.; TODIRAS, M.; SAMPAIO, W. O.; BUTTGEREIT, J. Ablation of angiotensin (1–7) receptor Mas in C57Bl/6 mice causes endothelial dysfunction. **J. Am. Soc. Hypertens.**, v. 2, p. 418–424, 2008.

RAMOS, A.; BERTON, O.; MORMEDE, P.; CHAOULOFF, F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. **Behav. Brain Res.**, v. 85, n. 1, p. 57-69, 1997.

RE, R. N. Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. **Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.**, v. 1, p. 42–47, 2004.

REN, Y.; GARVIN, J. L.; CARRETERO, O. A. Vasodilator action of angiotensin-(1–7) on isolated rabbit afferent arterioles. **Hypertension**, v. 39, p. 799–802, 2002.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 3, p. 293-302, 2000.

RIZZONI, D.; PORTERI, E.; CASTELLANO, M.; BETTONI, G.; MUIESAN, M. L.; MULVANY, M. J.; AGABITI, R. E. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. **Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 305-310, 1998.

SAMPAIO, W. O.; DE CASTRO H.; SANTOS, R. A.; SCHIFFRIN, E. L.; TOUYZ, R. M. Angiotensin-(1–7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. **Hypertension**, v. 50, p. 1093–1098, 2007.

SAMPAIO, W. O.; PINHEIRO, S. V.; SANTOS, R. A. S. Physiological and physiopathological aspects of renin-angiotensin system: focus on the vascular function. **Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 42–43, 2009.

SANGALETI, C. T.; CRESCENZI, A.; MICHELINI, L. C. Endogenous angiotensin and pressure modulate brain angiotensinogen and AT1a mRNA expression. **Hypertension**, v. 43, p. 317-323, 2004.

SANTOS, C. M.; MOREIRA, E. D.; KRIEGER, E. M.; MICHELINI, L. C. Chronic AT1 receptor blockade alters aortic nerve activity in hypertension. **Hypertension**, v. 31, p. 937-977, 1998.

SANTOS, C. M.; PONTIERI, V.; LEOMIL NETO, M.; MICHELINI, L. C. Losartan improves baroreflex control of heart rate of coarcted hypertensive rats. **Am. J. Physiol - Heart and Circ. Physiol.**, v. 38, p. H812-H818, 1995.

SANTOS, R. A. S.; SIMOES E SILVA, A. C.; MARIO, C.; SILVA, D. M. R.; MACHADO, R. P.; BUHR, I.; HERINGER-WALTHER, S.; PINHEIRO, S. V. B.; LOPES, M. T.; BADERM, M. E. P.; LEMOS, S.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; SCHULTHEISS, H. P.; SPETH, R.; WALTHER, T. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 100, n. 14, p. 8258–8263, 2003.

SANTOS, R. A.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; ANDRADE, S. P. Angiotensin-(1–7): an update. **Regul. Pept.**, v. 91, p. 45–62, 2000.

SANTOS, R. A.; CASTRO, C. H.; GAVA, E.; PINHEIRO S. V. B.; ALMEIDA, A. P. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1–7) receptor Mas knockout mice. **Hypertension**, v. 47, p. 996–1002, 2006.

SASAKI, K.; YAMANO, Y.; BARDHAN, S.; IWAI, N.; MURRAY, J.J.; HASEGAWA, M.; MATSUDA, Y.; INAGAMI, T. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-I receptor **Nature**, v. 351, p. 230-232, 1991.

SHELLING, P.; GANTEN, U.; SPONER, G.; UNGER, T.; GANTEN, D. Components of the renin-angiotensin system in the cerebrospinal fluid of rats and dogs with

special consideration of the origin and the fate of angiotensin II. **Neuroendocrinology**, v. 31, p. 297–308, 1980.

SCHLAICH, M. P.; LAMBERT, E.; KAYE, D.M.; KROZOWSKI, Z.; CAMPBELL, D. J.; LAMBERT, G.; HASTINGS, J.; AGGARWAL, A.; ESLER, M. D. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. **Hypertension**, v. 43, p. 169-175, 2004.

SCHULZ, W. W.; HAGLER, H. K.; BUJA, L. M.; ERDOS, E. G. Ultrastructural localization of angiotensin I - converting enzyme (EC 3.4.15.1) and neutral metalloendopeptidase (EC 3.4.24.11) in the proximal tubule of the human kidney. **Lab. Invest.**, v. 59, p. 789–797, 1988.

SEALS D. R.; REILING, M. J. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. **Hypertension**, v. 18, p. 583-592, 1991.

SERNIA, C.; MOWCHANUK, M. D. Brain angiotensinogen: in vitro synthesis and chromatographic characterization. **Brain Res.**, v. 259, p. 275–283, 1983.

SKEGGS Jr, L.T.; LENTZ, K. E.; KAHN J. R.; SHUMWAY, N. P.; WOODS, K. R. The amino acid sequence of hypertensin. II. **J. Exp. Med.**, v. 104, n. 2, p. 193-197, 1956.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, p. 1-51, 2010.

TIKELLIS, C.; BIALKOWSKI, K.; PETE, J.; SHEEHY, K.; SU, Q. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. **Diabetes**, v. 57, p. 1018–1025, 2008.

TIPTON, C. M. Exercise training for treatment of hypertension: a review. **Clin. J. Sports. Med.**, v. 9, p. 104, 1999.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L., Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. **Pharmacology**, v. 52, p. 639-672, 2000.

TURNER, A. J. Exploring the structure and function of zinc metallopeptidases: old enzymes and new discoveries. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 31, p. 723-727, 2003.

TURNER, A. J.; HOOPER, N. M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. **Trends in Pharmacol Sci.**, v. 23, p. 177-183, 2002.

URATA, H.; STROBEL, F.; GANTEN, D. Widespread tissue distribution of human chymase. **J. Hypertens.**, v. 12, p. S17–S22, 1994.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction in hypertension. **J. Hypertens.**, v. 14, p. S83-S93, 1996.

VARAGIC, J.; TRASK, A. J.; JESSUP, J. E.; CHAPPELL, M. C., FERRARIO, C. M. New angiotensins. **J. Mol. Med.**, v. 6, p. 663-671, 2008.

VÉRAS-SILVA A. S.; MATTOS K. C.; GAVA N. S.; BRUM P. C.; NEGRÃO C. E.; KRIEGER E. M. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v.273, p. 2627-2631, 1997.

WHELTON, S. P.; CHIN, A.; XIN, X.; HE, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann. Intern. Med.**, v. 136, p. 493-503, 2002.

WIDDOP, R. E.; SAMPEY, D. B.; JARROTT, B. Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 34, p. 964-968, 1999.

WILLIAMS, R. R.; HUNT, S. C.; HOPKIN, S. P. N.; HASSTEDT, S. J.; WU, L. L.; LALOUEL, J. M. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. **Kid. Int. Suppl.**, v. 44, p. S57-64, 1994.

WONG, D. W.; OUDIT, G. Y.; REICH, H.; KASSIRI, Z.; ZHOU, J. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. **Am. J. Pathol.**, v. 171, p. 438–51, 2007.

XIA, H.; LAZARTIGUES, E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. **J. Neurochem.**, v. 107, p. 1482–1494, 2008.

XU, P.; GONCALVES, A. C. C.; TODIRAS, M.; RABELO, L.A.; SAMPAIO, W.O. Endothelial dysfunction and elevated blood pressure in Mas gene-deleted mice. **Hypertension**, v. 51, p. 574–580, 2008.

YAMAMOTO, K.; OHISHI, M.; KATSUYA, T.; ITO, N.; IKUSHIMA, M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. **Hypertension**, v. 47, p. 718–726, 2006.

YANG, Q.; XUE, H. M.; WONG, W. T.; TIAN, X. Y.; HUANG, Y.; TSUI, S. K.; NG, P. K.; WOHLFART, P.; LI, H.; XIA, N.; TOBIAS, S.; UNDERWOOD, M. J.; HE, G. W. **Br. J. Pharmacol.**, 2011, in press.

YANG, R.; SMOLDERS, I.; DUPONT, A. G. Blood pressure and renal hemodynamic effects of angiotensin fragments. **Hypertens Res.** 2011, in press.

ZHUO, J.; MOELLER, I.; JENKINS, T.; CHAI, S.Y.; ALLEN, A.M. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. **J. Hypertens.**, v. 16, p. 2027–2037, 1998.